



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 195 39 363 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 K 9/22
A 61 K 9/16

②1 Aktenzeichen: 195 39 363.5
②2 Anmeldetag: 23. 10. 95
④3 Offenlegungstag: 24. 4. 97

DE 195 39 363 A 1

⑦1 Anmelder:
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

⑦4 Vertreter:
Kinzebach und Kollegen, 81679 München

⑦2 Erfinder:
Breitenbach, Jörg, Dr., 68199 Mannheim, DE; Härtl,
Axel Paul, Dr., 67246 Dirmstein, DE; Rosenberg,
Joerg, Dr., 67158 Ellerstadt, DE; Schießl, Michael,
67122 Altrip, DE; Zettler, Hans Dieter, 67269
Grünstadt, DE

⑤4 Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen

⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen durch Vermischen und Aufschmelzen von mindestens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Additiven in Abwesenheit eines Lösungsmittels zu einem plastischen Gemisch und Formen des Gemisches zu der gewünschten Arzneiform, wobei man das Vermischen und Aufschmelzen in voneinander getrennten Stufen vornimmt. Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt eine einfache und schonende Herstellung der Arzneiformen in hoher Produktqualität.

DE 195 39 363 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen durch Vermischen und Aufschmelzen eines pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittels, mindestens eines pharmazeutischen Wirkstoffes und gegebenenfalls üblicher pharmazeutischer Additive in Abwesenheit eines Lösungsmittels.

Die klassischen Verfahren zur Herstellung fester Arzneiformen, insbesondere Tabletten, werden diskontinuierlich durchgeführt und umfassen mehrere Stufen. Zunächst werden die Bestandteile der Arzneiform in einen geeigneten Behälter gefördert und dort unter Zusatz eines Lösungsmittels zu einem knetfähigen Teig vermischt. Anschließend granuliert man den Teig, trocknet das Granulat und formt es zu der gewünschten Arzneiform, beispielsweise durch Verpressen zu Tabletten. Derartige Verfahren sind in einschlägigen Lehrbüchern und beispielsweise in DE-A-41 41 268 und EP-A-590 963 beschrieben. Der Nachteil dieser Verfahren liegt in der Verwendung eines Lösungsmittels und in der Vielzahl der erforderlichen Stufen und Apparaturen.

Seit einiger Zeit ist ein wesentlich einfacheres kontinuierliches Verfahren zur Herstellung fester Arzneiformen bekannt, bei dem man eine wirkstoffhaltige Lösungsmittelfreie Schmelze aus einem polymeren Bindemittel extrudiert und den extrudierten Strang zu der gewünschten Arzneiform formt, beispielsweise in einem Kalander mit Formwalzen, siehe EP-A-240 904, EP-A-240 906 und EP-A-337 256. Ein Problem bei diesem kontinuierlichen Verfahren ist die für die Herstellung von Arzneimitteln erforderliche exakte Dosierung aller Einzelkomponenten. Es erschien nicht praktikabel, eine Vormischung der Komponenten herzustellen und diese Vormischung in den Extruder einzuspeisen, weil die Gefahr einer Entmischung der Komponenten und damit der Herstellung von Arzneiformen ungleichmäßiger Zusammensetzung zu groß ist. Gemäß der EP-A-337 256 wird zur Vermeidung dieses Problems vorgeschlagen, die einzelnen Komponenten kontinuierlich in den Trichter eines Extruders zu dosieren. Die Dosierung erfolgt mit Hilfe der sehr präzise arbeitenden Differentialdosierwaagen. Dennoch können Dosierschwankungen nicht vollständig vermieden werden, weil die Differentialdosierwaagen beim Befüllen volumetrisch betrieben werden müssen. Das hat zur Folge, daß zumindest ein Teil der erhaltenen Arzneiformen nicht den Anforderungen entspricht.

Ein weiterer Nachteil des in der EP-A-337 256 beschriebenen Verfahrens ist der hohe Aufwand zur Verteilung des pulverförmigen Wirkstoffs beim Mischvorgang in der plastischen Zone des Extruders, um die notwendige axiale Rückmischung realisieren zu können. Die Kopplung des Aufschmelz- und Mischvorgangs im Extruder erfordert, um eine ausreichende Vermischung zu bewirken, eine relativ lange Verweilzeit in einer Zone mit hoher Scherung. Dadurch kann es zu einer lokalen Überhitzung und Schädigung des Produktes, insbesondere bei Verwendung eines scher- und temperaturempfindlichen Wirkstoffes kommen.

Die WO-A-94/25008 beschreibt die Herstellung einer wirkstoffhaltigen Lösung auf Basis von Polyvinylpyrrolidon niedrigen K-Wertes in Kombination mit bestimmten Estern als Weichmacher. Bei den in Betracht gezogenen Estern handelt es sich um klare viskose Flüssigkeiten, wobei Triethylcitrat und Glycerintriacetat bevorzugt sind. Der Esteranteil in dieser Kombination be-

trägt mindestens 50%. Für die Herstellung des Kapselinhaltes werden Polyvinylpyrrolidon und Wirkstoff unter Erhitzen zu einer homogenen Lösung verarbeitet. Der hohe Weichmacheranteil in der erwähnten Kombination führt zu dem sogenannten kalten Fluß des erstarrten Lösungsmittelsystems, das daher nicht lagerstabil ist. Es ist deshalb erforderlich, die Lösung in weichgelatine Kapseln abzufüllen. Das Verfahren erfordert daher einen weiteren Schritt und ist zur Herstellung fester Arzneiformen nicht geeignet.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein einfaches und schonendes Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen zur Verfügung zu stellen, das es erlaubt, die Arzneiformen zuverlässig mit gleichbleibender Zusammensetzung herzustellen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe gelöst wird, wenn man das Vermischen und Aufschmelzen der Komponenten voneinander entkoppelt in einem separaten Schritt durchführt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen durch Vermischen und Aufschmelzen von mindestens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Additiven in Abwesenheit eines Lösungsmittels zu einem plastischen Gemisch und Formen des Gemisches zu der gewünschten Arzneiform, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Schritte Vermischen und Aufschmelzen diskontinuierlich und voneinander getrennt vornimmt.

Erfindungsgemäß werden das Vermischen und Aufschmelzen diskontinuierlich vorgenommen. Es ist bevorzugt, zuerst die Komponenten zu vermischen und dann aufzuschmelzen. Insbesondere bei empfindlichen Wirkstoffen hat es sich als zweckmäßig erwiesen, zuerst das polymere Bindemittel, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Additiven, aufzuschmelzen und gegebenenfalls vorzuvermischen, und dann den Wirkstoff oder die Wirkstoffe einzumischen (Homogenisieren).

Als Mischapparat sind solche Vorrichtungen brauchbar, die auch in der Kunststofftechnologie zum Mischen eingesetzt werden. Geeignete Vorrichtungen sind beispielsweise beschrieben in "Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffen", H. Pahl, VDI-Verlag, 1986. Besonders geeignete Mischapparaturen sind einwellige Rührwerke mit Abstreifvorrichtungen, insbesondere sogenannte Pastenrührwerke, mehrwellige Rührwerke, insbesondere PDSM-Mischer sowie vorzugsweise Knetter, wie Doppelmuldenknetter (Trogmischer) und Stempelknetter (Innenmischer). Als Knetter verwendet man zweckmäßigerweise ein selbstreinigendes Aggregat.

Vorzugsweise verwendet man solche Vorrichtungen für das erfindungsgemäße Verfahren, in denen sowohl die Mischstufe als auch die Aufschmelzstufe hintereinander (ggf. in derselben Vorrichtung) durchgeführt werden können. Knetter sind hierfür besonders geeignet. Je nach Bedarf kann die Drehzahl im Knetter temperaturgeregelt eingestellt werden, d. h. man kann mit niedriger Drehzahl in der Mischstufe arbeiten und die Drehzahl dann beim Aufschmelzen erhöhen.

Das Mischen und/oder Aufschmelzen kann auch in zwei oder mehreren diskontinuierlich arbeitenden Vorrichtungen parallel oder im Wechsel erfolgen, um die nachgeschaltete Ausformvorrichtung kontinuierlich betreiben zu können.

Im allgemeinen liegen die einzelnen Ausgangskom-

ponenten in Vorratsbehältern vor und werden über Waagen diskontinuierlich der Mischvorrichtung zugeführt. Wie schon erwähnt, können dabei entweder alle Komponenten vor Inbetriebnahme der Mischvorrichtung zugegeben und dann vermischt werden oder es kann zunächst das Bindemittel, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Additiven, vorgelegt, aufgeschmolzen und vorvermischt werden. Nach dem Aufschmelzen kann dann ein Wirkstoff eingemischt werden (Homogenisieren). Dies ist insbesondere von Vorteil, wenn es sich um einen scher- und temperaturempfindlichen Wirkstoff handelt, weil dann die Zeit, während der er den in der Aufschmelzstufe herrschenden hohen Scherkräften und hohen Temperaturen ausgesetzt ist, wesentlich kürzer ist.

Im Vergleich zu dem Verfahren gemäß EP-A-337 256 ist beim erfindungsgemäßen Verfahren der Aufwand für die Dosierung der Komponenten reduziert. Schwankungen in der Produktqualität werden vermieden, das heißt, das erfindungsgemäße Verfahren liefert die gewünschten Arzneiformen zuverlässig und mit den gewünschten Spezifikationen.

Das durch Vermischen und Aufschmelzen des Bindemittels, des Wirkstoffes und gegebenenfalls des Additivs oder der Additive erhaltene Gemisch ist teigig bis zähflüssig (thermoplastisch) und daher auch extrudierbar. Die Glasübergangstemperatur des Gemisches liegt unter der Zersetzungstemperatur aller in dem Gemisch enthaltenen Komponenten. Das Bindemittel soll vorzugsweise in physiologischer Umgebung löslich oder quellbar sein. Beispiele für geeignete Bindemittel sind: Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon (NVP) und Vinylestern, insbesondere Vinylacetat, Copolymerisate von Vinylacetat und Crotonsäure, teilweise seiftes Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate und Polymethacrylate (Eudragit-Typen), Copolymerisate von Methylemethacrylat und Acrylsäure, Celluloseester, Celluloseether, insbesondere Methylcellulose und Ethylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropylcellulose, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropyl-Ethylcellulose, Cellulosephthalate, insbesondere Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, und Mannane, insbesondere Galactomannane. Die K-Werte (nach H. Fikentscher, *Cellulose-Chemie* 13 (1932), Seiten 58 bis 64 und 71 und 74) der Polymeren liegen im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 12 bis 70, insbesondere 12 bis 35, für PVP > 17, insbesondere 20 bis 35.

Bevorzugte polymere Bindemittel sind Polyvinylpyrrolidon, Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon und Vinylestern, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate, Polymethacrylate, Alkylcellulosen und Hydroxyalkylcellulosen.

Das polymere Bindemittel muß in der Gesamtumschmelzung aller Komponenten im Bereich von 50 bis 180°C, vorzugsweise 60 bis 130°C erweichen oder schmelzen. Die Glasübergangstemperatur der Mischung muß daher unter 180°C, vorzugsweise unter 130°C liegen. Erforderlichenfalls wird sie durch übliche, pharmakologisch akzeptable weichmachende Hilfsstoffe herabgesetzt. Die Menge an Weichmacher beträgt höchstens 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von Bindemittel und Weichmacher, damit lagerstabile Arzneiformen gebildet werden, die keinen kalten Fluß zeigen. Vorzugsweise aber enthält das Gemisch keinen Weichmacher.

Beispiele für derartige Weichmacher sind:

langkettige Alkohole, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Trimethylolpropan, Triethylenglykol, Butandiole, Pentanole, wie Pentaerythrit, Hexanole, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole, Polyethylen-propylenglykole, Silicone, aromatische Carbonsäureester (z. B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoesäureester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester (z. B. Dialkyladipate, Sebacinsäureester, Azelainsäureester, Zitronen- und Weinsäureester), Fettsäureester, wie Glycerinmono-, Glycerindi- oder Glycerintriacetat oder Natriumdiethylsulfosuccinat. Die Konzentration an Weichmacher beträgt im allgemeinen 0,5 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches.

Übliche galenische Hilfsstoffe, deren Gesamtmenge bis zu 100 Gew.-% bezogen auf das Polymerisat, betragen kann, sind z. B.

Streckmittel bzw. Füllstoffe, wie Silikate oder Kieselerde, Magnesiumoxid, Aluminiumoxid, Titanoxid, Stearinsäure oder deren Salze, z. B. das Magnesium- oder Kalziumsalz, Methylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Talkum, Saccharose, Lactose, Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Polyvinylalkohol, insbesondere in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise 0,20 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches;

Schmiermittel, wie Aluminium- und Calciumstearat, Talkum und Silicone, in einer Konzentration von 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,1 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches bevorzugt sind;

Fließmittel, wie tierische oder pflanzliche Fette, insbesondere in hydrierter Form und solche, die bei Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von 50°C oder höher. Bevorzugt sind Triglyceride der C₁₂, C₁₄, C₁₆- und C₁₈-Fettsäuren. Auch Wachse, wie Carnaubawachs, sind brauchbar. Diese Fette und Wachse können vorteilhaft alleine oder zusammen mit Mono- und/oder Diglyceriden oder Phosphatiden, insbesondere Lecithin, zugemischt werden. Die Mono- und Diglyceride stammen vorzugsweise von den oben erwähnten Fettsäuretypen ab. Die Gesamtmenge an Fetten, Wachsen, Mono-, Diglyceriden und/oder Lecithinen beträgt 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht;

Farbstoffe, wie Azofarbstoffe, organische oder anorganische Pigmente oder Farbstoffe natürlicher Herkunft, wobei anorganische Pigmente in einer Konzentration von 0,001 bis 10, vorzugsweise 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches; Stabilisatoren, wie Antioxidanzien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, Radikalfänger, Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall.

Ferner können Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptions-, Formentrenn- und Treibmittel zugesetzt werden (vgl. z. B. H. Sucker et al. *Pharmazeutische Technologie*, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978).

Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetraacetat, Polymere wie z. B. Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie Zitronen- und Bernsteinsäure, Gallensäuren, Sterine und andere wie z. B. bei J. L. Ford,

Pharm. Acta Helv. 61, 69—88 (1986) angegeben.

Als pharmazeutische Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen und Säuren zur Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (siehe beispielsweise K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51, 98—101 (1989)).

Einzige Voraussetzung für die Eignung von Hilfsstoffen ist eine ausreichende Temperaturstabilität.

Unter pharmazeutischen Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro Dosis-einheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, daß sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 95, vorzugsweise von 20 bis 80, insbesondere 30 bis 70 Gew.-% liegen. Auch Wirkstoff-Kombinationen können eingesetzt werden. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch Vitamine und Mineralstoffe, sowie Pflanzenbehandlungsmittel und Insektizide. Zu den Vitaminen gehören die Vitamine der A-Gruppe, der B-Gruppe, worunter neben B₁, B₂, B₆ und B₁₂ sowie Nicotinsäure und Nicotinamid auch Verbindungen mit Vitamin B-Eigenschaften verstanden werden, wie z. B. Adenin, Cholin, Pantothenensäure, Biotin, Adenylsäure, Folsäure, Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Aminobenzoesäure, myo-Inositol und Liponsäure sowie Vitamin C, Vitamine der D-Gruppe, E-Gruppe, F-Gruppe, H-Gruppe, I- und J-Gruppe, K-Gruppe und P-Gruppe. Zu Wirkstoffen im Sinne der Erfindung gehören auch Peptidtherapeutika.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist beispielsweise zur Verarbeitung folgender Wirkstoffe geeignet:

Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acyclovir, Albrazalam, Alfalcaldol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin, Amilorid, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizol, Atenolol, Beclomethason, Benserazid, Benzalkonium-Hydrochlorid, Benzocain, Benzoessäure, Betamethason, Bezafibrat, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, Bromocriptin, Budesonid, Bufexamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepin, Carbidopa, Carboplatin, cefachlor, Cefalexin, Cefatroxil, Cefazolin, Cefixim, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Celedilin, Chloramphenicol, Chlorhexidin, Chlorpheniramin, Chlortalidon, Cholin, Cyclosporin, Cilastatin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clävalansäure, Clomibramin, Clonazepam, Clonidin, Clotrimazol, Codein, Cholestyramin, Cromoglycinsäure, Cyanocobalamin, Cyproteron, Desogestrel, Dexamethason, Dexpantenol, Dextromethorphan, Dextropropoxyphen, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Diltiazem, Diphenhydramin, Dipyrindamol, Dipyron, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, doxocyclin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Ergocalciferol, Ergotamin, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposid, Eucalyptus Globulus, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl, Flavin-Mononucleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Furosemid, Gallopamil, Gemfibrozil, Gentamicin, Ginkgo Biloba, Glibenclamid, Glipizid, Clozapin, Glycyrrhiza glabra, Griseofulvin, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazid, Hydrocodon, Hydrocortison, Hydromorphon, Ipratropium-Hydroxid, Ibupro-

fen, Imipenem, Indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbid-Dinitrat, Isosorbid-Mononitrat, Isotretinoin, Ketotifen, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketorolac, Labatalon, Lactulose, Lecithin, Levocarnitin, Levodopa, Levoglutamin, Levonorgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Lipase, Lipramin, Lisinopril, Loperamid, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesteron, Menthol, Methotrexat, Methyl-dopa, Methylprednisolon, Metoclopramid, Metoprolol, Miconazol, Midazolam, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Morphin, Multivitamin-Mischungen bzw. -Kombinationen und Mineralsalze, N-Methylephedrin, Naftidrofuryl, Naproxen, Neomycin, Nicardipin, Nicergolin, Nicotinamid, Nicotin, Nicotinsäure, Nifedipin, Nimodipin, Nitrazepam, Nitrendipin, Nizatidin, Norethisteron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin, Nystatin, Ofloxacin, omeprazol, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothenensäure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobarbital, Phenoxifyllin, Phenoxymethylpenicillin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidon-Iod, Pravastatin, Prazepam, Prazosin, Prednisolon, Prednison, Promocriptin, Propafenon, Propranolol, Proxiphyllin, Pseudoephedrin, Pyridoxin, Quinidin, Ramipril, Ranitidin, Reserpin, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutosid, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Sucralfat, Sulbactam, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Sulpirid, Tamoxifen, Tegafur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin, Terfenadin, Tetracyclin, Theophyllin, Thiamin, Ticlopidin, Timolol, Tranexam-säure, Tretinoin, Triamcinolon-Acetonid, Triamteren, Trimethoprim, Troxerutin, Uracil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil, Vitamin E, Volinsäure, Zidovudin.

Bevorzugte Wirkstoffe sind Ibuprofen (als Racemat, Enantiomer oder angereichertes Enantiomer), Ketoprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipin oder Captopril.

Im einzelnen kann es zur Ausbildung von festen Lösungen kommen. Der Begriff "feste Lösungen" ist dem Fachmann geläufig, beispielsweise aus der eingangs zitierten Literatur. In festen Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in Polymeren liegt der Wirkstoff molekulardispers im Polymer vor.

Das erhaltene Gemisch ist lösungsmittelfrei, d. h. es enthält weder Wasser noch ein organisches Lösungsmittel.

Das Ausformen des Gemisches wird nach üblichen Methoden kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt. Übliche Methoden sind beispielsweise:

Heißgranulierung, die zu linsenförmigen Pellets mit einem Durchmesser von 1 bis 10 mm führt;

Kaltgranulierung, die zu zylinderförmigen Produkten mit einem Verhältnis von Länge zu Durchmesser von 1 bis 10 und einem Durchmesser von 0,5 bis 10 mm führt;

Kalandrierung in einem Kalandrierwerk mit zwei Formwalzen, wie beispielsweise in der EP-A-240 904 beschrieben;

Extrusion und Verformung des noch plastischen Stranges zwischen einem Band und einer Walze oder zwischen zwei Bändern oder zwischen zwei Walzen, wie in der EP-A-358 105 beschrieben.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbare feste pharmazeutische Formen sind insbesondere Dragées, Pellets, Granulate und Tabletten. Die erhaltenen Formen, insbesondere die Granulate, können anschließend auch zu Pulver gemahlen und in dieser Form eingesetzt werden, beispielsweise in Hartgelatine-kapseln. Granulate können auch in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt werden. Die erhaltenen Arzneiformen können

abschließend auch in üblicher Weise mit Filmüberzügen versehen werden, welche die Wirkstofffreisetzung kontrollieren oder den Geschmack abdecken. Geeignete Materialien für derartige Überzüge sind Polyacrylate, wie die Eudragit-Typen, Celluloseester, wie die Hydroxypropylmethylcellulosephthalate, sowie Celluloseether, wie Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose.

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt also auch die Herstellung von Arzneiformen nach konventionellen Methoden, wie Verpressen eines Granulates zu Tabletten, jedoch ohne die Nachteile dieser konventionellen Verfahren.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu begrenzen.

Beispiel 1

In einem mit Sigma-Schaufeln bestückten, über einen Doppelmantel beheizbaren Knetter mit einem Fassungsvermögen von 2 l werden zunächst 500 g Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 30 und 300 g Sorbit bei 100 Umdrehungen pro Minute auf etwa 110°C erhitzt und in 15 Minuten aufgeschmolzen. Anschließend werden 200 g pulverförmiges Ibuprofen zugegeben. Das Gemisch wird unter 2 Bar Stickstoffdruck 3 Minuten bei 50 Umdrehungen pro Minute homogenisiert.

Anschließend wird die hoch-viskose Masse über eine Austragsschnecke als Strang in einen Kalandrier mit zwei Formwalzen gefahren und ausgeformt, wie beispielsweise in der EP-A-240 904 beschrieben. Man erhält transparente Oblong-Tabletten, in denen der Wirkstoff als feste Lösung vorliegt und die den Wirkstoff als Bolus-Dosis freisetzen. Die Tabletten besitzen eine Freisetzung von mehr als 70% in 30 Minuten, gemessen bei pH 7,2, was den Anforderungen gemäß USP XXII entspricht.

Beispiel 2

In dem in Beispiel 1 beschriebenen Knetter werden zunächst 500 g Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymer und 300 g Mannit bei 100 Umdrehungen pro Minute von Raumtemperatur auf etwa 100°C erhitzt und in 10 Minuten aufgeschmolzen. Anschließend werden 200 g pulverförmiges Ibuprofen zugegeben. Die Gesamtmasse wird unter 2 Bar Stickstoffdruck 3 Minuten bei 50 Umdrehungen pro Minute homogenisiert.

Anschließend wird die hoch-viskose Masse wie in Beispiel 1 beschrieben, zu Oblong-Tabletten von 200 mg, die den Wirkstoff als Bolus-Dosis freisetzen, ausgeformt. Die erhaltenen Tabletten zeigen eine Freisetzung von > 70% in 30 Minuten, gemessen bei pH 7,2, was den Anforderungen gemäß USP XXII entspricht.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen durch Vermischen und Aufschmelzen von mindestens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Additiven in Abwesenheit eines Lösungsmittels zu einem plastischen Gemisch und Formen des Gemisches zu der gewünschten Arzneiform, dadurch gekennzeichnet, daß man die Schritte Vermischen und Aufschmelzen diskontinuierlich und voneinander getrennt vornimmt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das erwähnte Gemisch keinen Weichmacher enthält.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Bindemittel verwendet, das ausgewählt ist unter Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von mehr als 17, Polyacrylaten, Polymethacrylaten, Polyhydroxyacrylaten, Polyhydroxymethacrylaten, Alkylcellulosen und Hydroxyalkylcellulosen.

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Vermischen in einem Knetter erfolgt.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man zunächst alle Komponenten vermischt und das Gemisch anschließend aufschmilzt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man zunächst das polymere Bindemittel und gegebenenfalls übliche pharmazeutische Additive aufschmilzt und anschließend den pharmazeutischen Wirkstoff zuzugibt.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Mischen und Aufschmelzen in der gleichen Apparatur vorgenommen wird.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man das Gemisch zu Dragees, Pellets, Tabletten oder Granulaten ausformt.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man das Granulat zu Tabletten preßt.

- Leerseite -

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 195 39 363 A 1

⑤ Int. Cl.°:
A 61 K 9/22
A 61 K 9/18

②① Aktenzeichen: 195 39 363.5
②② Anmeldetag: 23. 10. 95
④③ Offenlegungstag: 24. 4. 97

DE 195 39 363 A 1

⑦① Anmelder:
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

⑦④ Vertreter:
Kinzebach und Kollegen, 81679 München

⑦② Erfinder:
Breitenbach, Jörg, Dr., 68199 Mannheim, DE; Härtl,
Axel Paul, Dr., 67246 Dirmstein, DE; Rosenberg,
Joerg, Dr., 67158 Ellerstadt, DE; Schießl, Michael,
67122 Altrip, DE; Zettler, Hans Dieter, 67269
Grünstadt, DE

⑤④ Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen

⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen durch Vermischen und Aufschmelzen von mindestens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Additiven in Abwesenheit eines Lösungsmittels zu einem plastischen Gemisch und Formen des Gemisches zu der gewünschten Arzneiform, wobei man das Vermischen und Aufschmelzen in voneinander getrennten Stufen vornimmt. Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt eine einfache und schonende Herstellung der Arzneiformen in hoher Produktqualität.

DE 195 39 363 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen durch Vermischen und Aufschmelzen eines pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittels, mindestens eines pharmazeutischen Wirkstoffes und gegebenenfalls üblicher pharmazeutischer Additive in Abwesenheit eines Lösungsmittels.

Die klassischen Verfahren zur Herstellung fester Arzneiformen, insbesondere Tabletten, werden diskontinuierlich durchgeführt und umfassen mehrere Stufen. Zunächst werden die Bestandteile der Arzneiform in einen geeigneten Behälter gefördert und dort unter Zusatz eines Lösungsmittels zu einem knetfähigen Teig vermischt. Anschließend granuliert man den Teig, trocknet das Granulat und formt es zu der gewünschten Arzneiform, beispielsweise durch Verpressen zu Tabletten. Derartige verfahren sind in einschlägigen Lehrbüchern und beispielsweise in DE-A-41 41 268 und EP-A-590 963 beschrieben. Der Nachteil dieser Verfahren liegt in der Verwendung eines Lösungsmittels und in der Vielzahl der erforderlichen Stufen und Apparaturen.

Seit einiger Zeit ist ein wesentlich einfacheres kontinuierliches Verfahren zur Herstellung fester Arzneiformen bekannt, bei dem man eine wirkstoffhaltige Lösungsmittelfreie Schmelze aus einem polymeren Bindemittel extrudiert und den extrudierten Strang zu der gewünschten Arzneiform formt, beispielsweise in einem Kalander mit Formwalzen, siehe EP-A-240 904, EP-A-240 906 und EP-A-337 256. Ein Problem bei diesem kontinuierlichen Verfahren ist die für die Herstellung von Arzneimitteln erforderliche exakte Dosierung aller Einzelkomponenten. Es erschien nicht praktikabel, eine Vormischung der Komponenten herzustellen und diese Vormischung in den Extruder einzuspeisen, weil die Gefahr einer Entmischung der Komponenten und damit der Herstellung von Arzneiformen ungleichmäßiger Zusammensetzung zu groß ist. Gemäß der EP-A-337 256 wird zur Vermeidung dieses Problems vorgeschlagen, die einzelnen Komponenten kontinuierlich in den Trichter eines Extruders zu dosieren. Die Dosierung erfolgt mit Hilfe der sehr präzise arbeitenden Differentialdosierwaagen. Dennoch können Dosierschwankungen nicht vollständig vermieden werden, weil die Differentialdosierwaagen beim Befüllen volumetrisch betrieben werden müssen. Das hat zur Folge, daß zumindest ein Teil der erhaltenen Arzneiformen nicht den Anforderungen entspricht.

Ein weiterer Nachteil des in der EP-A-337 256 beschriebenen Verfahrens ist der hohe Aufwand zur Verteilung des pulverförmigen Wirkstoffs beim Mischvorgang in der plastischen Zone des Extruders, um die notwendige axiale Rückmischung realisieren zu können. Die Kopplung des Aufschmelz- und Mischvorgangs im Extruder erfordert, um eine ausreichende Vermischung zu bewirken, eine relativ lange Verweilzeit in einer Zone mit hoher Scherung. Dadurch kann es zu einer lokalen Überhitzung und Schädigung des Produktes, insbesondere bei Verwendung eines scher- und temperatur-empfindlichen Wirkstoffes kommen.

Die WO-A-94/25008 beschreibt die Herstellung einer wirkstoffhaltigen Lösung auf Basis von Polyvinylpyrrolidon niedrigen K-Wertes in Kombination mit bestimmten Estern als Weichmacher. Bei den in Betracht gezogenen Estern handelt es sich um klare viskose Flüssigkeiten, wobei Triethylcitrat und Glycerintriacetat bevorzugt sind. Der Esteranteil in dieser Kombination be-

trägt mindestens 50%. Für die Herstellung des Kapsel-inhaltes werden Polyvinylpyrrolidon und Wirkstoff unter Erhitzen zu einer homogenen Lösung verarbeitet. Der hohe Weichmacheranteil in der erwähnten Kombination führt zu dem sogenannten kalten Fluß des erstarrten Lösungsmittelsystems, das daher nicht lagerstabil ist. Es ist deshalb erforderlich, die Lösung in weichgelatine Kapseln abzufüllen. Das Verfahren erfordert daher einen weiteren Schritt und ist zur Herstellung fester Arzneiformen nicht geeignet.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein einfaches und schonendes Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen zur Verfügung zu stellen, das es erlaubt, die Arzneiformen zuverlässig mit gleichbleibender Zusammensetzung herzustellen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe gelöst wird, wenn man das Vermischen und Aufschmelzen der Komponenten voneinander entkoppelt in einem separaten Schritt durchführt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen durch Vermischen und Aufschmelzen von mindestens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Additiven in Abwesenheit eines Lösungsmittels zu einem plastischen Gemisch und Formen des Gemisches zu der gewünschten Arzneiform, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Schritte Vermischen und Aufschmelzen diskontinuierlich und voneinander getrennt vornimmt.

Erfindungsgemäß werden das Vermischen und Aufschmelzen diskontinuierlich vorgenommen. Es ist bevorzugt, zuerst die Komponenten zu vermischen und dann aufzuschmelzen. Insbesondere bei empfindlichen Wirkstoffen hat es sich als zweckmäßig erwiesen, zuerst das polymere Bindemittel, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Additiven, aufzuschmelzen und gegebenenfalls vorzuvermischen, und dann den Wirkstoff oder die Wirkstoffe einzumischen (Homogenisieren).

Als Mischapparat sind solche Vorrichtungen brauchbar, die auch in der Kunststofftechnologie zum Mischen eingesetzt werden. Geeignete Vorrichtungen sind beispielsweise beschrieben in "Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffen", H. Pahl, VDI-Verlag, 1986. Besonders geeignete Mischapparaturen sind einwellige Rührwerke mit Abstreifvorrichtungen, insbesondere sogenannte Pastenrührwerke, mehrwellige Rührwerke, insbesondere PDSM-Mischer sowie vorzugsweise Kneten, wie Doppelmuldenkneten (Trogmischer) und Stempelkneten (Innenmischer). Als Kneten verwendet man zweckmäßigerweise ein selbstreinigendes Aggregat.

Vorzugsweise verwendet man solche Vorrichtungen für das erfindungsgemäße Verfahren, in denen sowohl die Mischstufe als auch die Aufschmelzstufe hintereinander (ggf. in derselben Vorrichtung) durchgeführt werden können. Kneten sind hierfür besonders geeignet. Je nach Bedarf kann die Drehzahl im Kneten temperatur-geregelt eingestellt werden, d. h. man kann mit niedriger Drehzahl in der Mischstufe arbeiten und die Drehzahl dann beim Aufschmelzen erhöhen.

Das Mischen und/oder Aufschmelzen kann auch in zwei oder mehreren diskontinuierlich arbeitenden Vorrichtungen parallel oder im Wechsel erfolgen, um die nachgeschaltete Ausformvorrichtung kontinuierlich betreiben zu können.

Im allgemeinen liegen die einzelnen Ausgangskom-

ponenten in Vorratsbehältern vor und werden über Waagen diskontinuierlich der Mischvorrichtung zugeführt. Wie schon erwähnt, können dabei entweder alle Komponenten vor Inbetriebnahme der Mischvorrichtung zugegeben und dann vermischt werden oder es kann zunächst das Bindemittel, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Additiven, vorgelegt, aufgeschmolzen und vorvermischt werden. Nach dem Aufschmelzen kann dann ein Wirkstoff eingemischt werden (Homogenisieren). Dies ist insbesondere von Vorteil, wenn es sich um einen scher- und temperaturempfindlichen Wirkstoff handelt, weil dann die Zeit, während der er in der Aufschmelzstufe herrschenden hohen Scherkräften und hohen Temperaturen ausgesetzt ist, wesentlich kürzer ist.

Im Vergleich zu dem Verfahren gemäß EP-A-337 256 ist beim erfindungsgemäßen Verfahren der Aufwand für die Dosierung der Komponenten reduziert. Schwankungen in der Produktqualität werden vermieden, das heißt, das erfindungsgemäße Verfahren liefert die gewünschten Arzneiformen zuverlässig und mit den gewünschten Spezifikationen.

Das durch Vermischen und Aufschmelzen des Bindemittels, des Wirkstoffes und gegebenenfalls des Additivs oder der Additive erhaltene Gemisch ist teigig bis zähflüssig (thermoplastisch) und daher auch extrudierbar. Die Glasübergangstemperatur des Gemisches liegt unter der Zersetzungstemperatur aller in dem Gemisch enthaltenen Komponenten. Das Bindemittel soll vorzugsweise in physiologischer Umgebung löslich oder quellbar sein. Beispiele für geeignete Bindemittel sind: Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon (NVP) und Vinylestern, insbesondere Vinylacetat, Copolymerisate von Vinylacetat und Crotonsäure, teilverseiftes Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate und Polymethacrylate (Eudragit-Typen), Copolymerisate von Methylmethacrylat und Acrylsäure, Celluloseester, Celluloseether, insbesondere Methylcellulose und Ethylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropylcellulose, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropyl-Ethylcellulose, Cellulosephthalate, insbesondere Celluloseacetatphthalat und Mannane, insbesondere Galactomannane. Die K-Werte (nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), Seiten 58 bis 64 und 71 und 74) der Polymeren liegen im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 12 bis 70, insbesondere 12 bis 35, für PVP > 17, insbesondere 20 bis 35.

Bevorzugte polymere Bindemittel sind Polyvinylpyrrolidon, Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon und Vinylestern, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate, Polymethacrylate, Alkylcellulosen und Hydroxyalkylcellulosen.

Das polymere Bindemittel muß in der Gesamtmischung aller Komponenten im Bereich von 50 bis 180°C, vorzugsweise 60 bis 130°C erweichen oder schmelzen. Die Glasübergangstemperatur der Mischung muß daher unter 180°C, vorzugsweise unter 130°C liegen. Erforderlichenfalls wird sie durch übliche, pharmakologisch akzeptable weichmachende Hilfsstoffe herabgesetzt. Die Menge an Weichmacher beträgt höchstens 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von Bindemittel und Weichmacher, damit lagerstabile Arzneiformen gebildet werden, die keinen kalten Fluß zeigen. Vorzugsweise aber enthält das Gemisch keinen Weichmacher.

Beispiele für derartige Weichmacher sind:

langkettige Alkohole, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Trimethylolpropan, Triethylenglykol, Butandiole, Pentanole, wie Pentaerythrit, Hexanole, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole, Polyethylen-propylenglykole, Silicone, aromatische Carbonsäureester (z. B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoesäureester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester (z. B. Dialkyladipate, Sebacinsäureester, Azelainsäureester, Zitronen- und Weinsäureester), Fettsäureester, wie Glycerinmono-, Glycerindi- oder Glycerintriacetat oder Natriumdiethylsulfosuccinat. Die Konzentration an Weichmacher beträgt im allgemeinen 0,5 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches.

Übliche galenische Hilfsstoffe, deren Gesamtmenge bis zu 100 Gew.-% bezogen auf das Polymerisat, betragen kann, sind z. B.

Streckmittel bzw. Füllstoffe, wie Silikate oder Kieselerde, Magnesiumoxid, Aluminiumoxid, Titanoxid, Stearinsäure oder deren Salze, z. B. das Magnesium- oder Kalziumsalz, Methylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Talkum, Saccharose, Lactose, Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Polyvinylalkohol, insbesondere in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise 0,20 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches;

Schmiermittel, wie Aluminium- und Calciumstearat, Talkum und Silicone, in einer Konzentration von 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,1 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches bevorzugt sind;

Fließmittel, wie tierische oder pflanzliche Fette, insbesondere in hydrierter Form und solche, die bei Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von 50°C oder höher. Bevorzugt sind Triglyceride der C₁₂, C₁₄, C₁₆ und C₁₈-Fettsäuren. Auch Wachse, wie Carnaubawachs, sind brauchbar. Diese Fette und Wachse können vorteilhaft alleine oder zusammen mit Mono- und/oder Diglyceriden oder Phosphatiden, insbesondere Lecithin, zugemischt werden. Die Mono- und Diglyceride stammen vorzugsweise von den oben erwähnten Fettsäuretypen ab. Die Gesamtmenge an Fetten, Wachsen, Mono-, Diglyceriden und/oder Lecithinen beträgt 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht;

Farbstoffe, wie Azofarbstoffe, organische oder anorganische Pigmente oder Farbstoffe natürlicher Herkunft, wobei anorganische Pigmente in einer Konzentration von 0,001 bis 10, vorzugsweise 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches; Stabilisatoren, wie Antioxidanzien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, Radikalfänger, Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall.

Ferner können Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptions-, Formentrenn- und Treibmittel zugesetzt werden (vgl. z. B. H. Sucker et al. Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978).

Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetracetat, Polymere wie z. B. Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie Zitronen- und Bernsteinsäure, Gallensäuren, Sterine und andere wie z. B. bei J. L. Ford,

Pharm. Acta Helv. 61, 69—88 (1986) angegeben.

Als pharmazeutische Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen und Säuren zur Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (siehe beispielsweise K. Thoma et al. Pharm. Ind. 51, 98—101 (1989)).

Einzigste Voraussetzung für die Eignung von Hilfsstoffen ist eine ausreichende Temperaturstabilität.

Unter pharmazeutischen Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro Dosis-einheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, daß sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 95, vorzugsweise von 20 bis 80, insbesondere 30 bis 70 Gew.-% liegen. Auch Wirkstoff-Kombinationen können eingesetzt werden. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch Vitamine und Mineralstoffe, sowie Pflanzenbehandlungsmittel und Insektizide. Zu den Vitaminen gehören die Vitamine der A-Gruppe, der B-Gruppe, worunter neben B₁, B₂, B₆ und B₁₂ sowie Nicotinsäure und Nicotinamid auch Verbindungen mit Vitamin B-Eigenschaften verstanden werden, wie z. B. Adenin, Cholin, Pantothersäure, Biotin, Adenylsäure, Folsäure, Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Aminobenzoessäure, myo-Inosit und Liponsäure sowie Vitamin C, Vitamine der D-Gruppe, E-Gruppe, F-Gruppe, H-Gruppe, I- und J-Gruppe, K-Gruppe und P-Gruppe. Zu Wirkstoffen im Sinne der Erfindung gehören auch Peptidtherapeutika.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist beispielsweise zur Verarbeitung folgender Wirkstoffe geeignet:

Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acyclovir, Albrazolam, Alfalcidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin, Amilorid, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizol, Atenolol, Beclomethason, Benserasid, Benzalkonium-Hydrochlorid, Benzocain, Benzoessäure, Betamethason, Bezafibrat, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, Bromocriptin, Budesonid, Bufexamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepin, Carbidopa, Carboplatin, cefachlor, Cefalexin, Cefatroxil, Cefazolin, Cefixim, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Celedilin, Chloramphenicol, Chlorhexidin, Chlorpheniramin, Chlortalidon, Cholin, Cyclosporin, Cilastatin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clävalansäure, Clomibramin, Clonazepam, Clonidin, Clotrimazol, Codein, Cholestyramin, Cromoglycinsäure, Cyanocobalamin, Cyproteron, Desogestrel, Dexamethason, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dextropropoxyphen, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Diltiazem, Diphenhydramin, Dipyridamol, Dipyron, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, doxocyclin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Ergocalciferol, Ergotamin, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposid, Eucalyptus Globulus, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fentanol, Fentanyl, Flavin-Mononucleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Furosemid, Gallopamil, Gemfibrozil, Gentamicin, Gingko Biloba, Glibenclamid, Glipizid, Clozapin, Glycyrrhiza glabra, Griseofulvin, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazid, Hydrocodon, Hydrocortison, Hydromorphon, Ipratropium-Hydroxid, Ibupro-

fen, Imipenem, Indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbid-Dinitrat, Isosorbid-Mononitrat, Isotretinoin, Ketotifen, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketorolac, Labatalon, Lactulose, Lecithin, Levocarnitin, Levodopa, Levoglutamid, Levonorgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Lipase, Lipramin, Lisinopril, Loperamid, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesteron, Menthol, Methotrexat, Methyl-dopa, Methylprednisolon, Metoclopramid, Metoprolol, Miconazol, Midazolam, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Morphin, Multivitamin-Mischungen bzw. -Kombinationen und Mineralsalze, N-Methylephedrin, Naftidrofuryl, Naproxen, Neomycin, Nicardipin, Nicergolin, Nicotinamid, Nicotin, Nicotinsäure, Nifedipin, Nimodipin, Nitrazepam, Nitrendipin, Nizatidin, Norethisteron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin, Nystatin, Ofloxacin, omeprazol, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothersäure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobarbital, Phenoxifyllin, Phenoxymethylpenicillin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidon-Iod, Pravastatin, Prazepam, Prazosin, Prednisolon, Prednison, Promocriptin, Propafenon, Propranolol, Proxiphyllin, Pseudoephedrin, Pyridoxin, Quinidin, Ramipril, Ranitidin, Reserpin, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutosid, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Sucralfat, Sulbactam, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Sulpirid, Tamoxifen, Tegafur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin, Terfenadin, Tetracyclin, Theophyllin, Thiamin, Ticlopidin, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoin, Triamcinolon-Acetonid, Triamteren, Trimethoprim, Troxerutin, Uracil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil, Vitamin E, Volinsäure, Zidovudin.

Bevorzugte Wirkstoffe sind Ibuprofen (als Racemat, Enantiomer oder angereichertes Enantiomer), Ketoprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipin oder Captopril.

Im einzelnen kann es zur Ausbildung von festen Lösungen kommen. Der Begriff "feste Lösungen" ist dem Fachmann geläufig, beispielsweise aus der eingangs zitierten Literatur. In festen Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in Polymeren liegt der Wirkstoff molekulardispers im Polymer vor.

Das erhaltene Gemisch ist lösungsmittelfrei, d. h. es enthält weder Wasser noch ein organisches Lösungsmittel.

Das Ausformen des Gemisches wird nach üblichen Methoden kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt. Übliche Methoden sind beispielsweise:

Heißgranulierung, die zu linsenförmigen Pellets mit einem Durchmesser von 1 bis 10 mm führt;

Kaltgranulierung, die zu zylinderförmigen Produkten mit einem Verhältnis von Länge zu Durchmesser von 1 bis 10 und einem Durchmesser von 0,5 bis 10 mm führt; Kalandrierung in einem Kalandrier mit zwei Formwalzen, wie beispielsweise in der EP-A-240 904 beschrieben;

Extrusion und Verformung des noch plastischen Stranges zwischen einem Band und einer Walze oder zwischen zwei Bändern oder zwischen zwei Walzen, wie in der EP-A-358 105 beschrieben.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbare feste pharmazeutische Formen sind insbesondere Dragees, Pellets, Granulate und Tabletten. Die erhaltenen Formen, insbesondere die Granulate, können anschließend auch zu Pulver gemahlen und in dieser Form eingesetzt werden, beispielsweise in Hartgelatinekapselformen. Granulate können auch in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt werden. Die erhaltenen Arzneiformen können

abschließend auch in üblicher Weise mit Filmüberzügen versehen werden, welche die Wirkstofffreisetzung kontrollieren oder den Geschmack abdecken. Geeignete Materialien für derartige Überzüge sind Polyacrylate, wie die Eudragit-Typen, Celluloseester, wie die Hydroxypropylmethylcellulosephthalate, sowie Celluloseether, wie Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose.

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt also auch die Herstellung von Arzneiformen nach konventionellen Methoden, wie Verpressen eines Granulates zu Tabletten, jedoch ohne die Nachteile dieser konventionellen Verfahren.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu begrenzen.

Beispiel 1

In einem mit Sigma-Schaukeln bestückten, über einen Doppelmantel beheizbaren Knetter mit einem Fassungsvermögen von 2 l werden zunächst 500 g Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 30 und 300 g Sorbit bei 100 Umdrehungen pro Minute auf etwa 110°C erhitzt und in 15 Minuten aufgeschmolzen. Anschließend werden 200 g pulverförmiges Ibuprofen zugegeben. Das Gemisch wird unter 2 Bar Stickstoffdruck 3 Minuten bei 50 Umdrehungen pro Minute homogenisiert.

Anschließend wird die hoch-viskose Masse über eine Austragsschnecke als Strang in einen Kalandrier mit zwei Formwalzen gefahren und ausgeformt, wie beispielsweise in der EP-A-240 904 beschrieben. Man erhält transparente Oblong-Tabletten, in denen der Wirkstoff als feste Lösung vorliegt und die den Wirkstoff als Bolus-Dosis freisetzen. Die Tabletten besitzen eine Freisetzung von mehr als 70% in 30 Minuten, gemessen bei pH 7,2, was den Anforderungen gemäß USP XXII entspricht.

Beispiel 2

In dem in Beispiel 1 beschriebenen Knetter werden zunächst 500 g Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymer und 300 g Mannit bei 100 Umdrehungen pro Minute von Raumtemperatur auf etwa 100°C erhitzt und in 10 Minuten aufgeschmolzen. Anschließend werden 200 g pulverförmiges Ibuprofen zugegeben. Die Gesamtmasse wird unter 2 Bar Stickstoffdruck 3 Minuten bei 50 Umdrehungen pro Minute homogenisiert.

Anschließend wird die hoch-viskose Masse wie in Beispiel 1 beschrieben, zu Oblong-Tabletten von 200 mg, die den Wirkstoff als Bolus-Dosis freisetzen, ausgeformt. Die erhaltenen Tabletten zeigen eine Freisetzung von > 70% in 30 Minuten, gemessen bei pH 7,2, was den Anforderungen gemäß USP XXII entspricht.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen durch Vermischen und Aufschmelzen von mindestens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Additiven in Abwesenheit eines Lösungsmittels zu einem plastischen Gemisch und Formen des Gemisches zu der gewünschten Arzneiform, dadurch gekennzeichnet, daß man die Schritte Vermischen und Aufschmelzen diskontinuierlich und voneinander getrennt vornimmt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das erwähnte Gemisch keinen Weichmacher enthält.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Bindemittel verwendet, das ausgewählt ist unter Polyvinylpyrrolidonon mit einem K-Wert von mehr als 17, Polyacrylaten, Polymethacrylaten, Polyhydroxyacrylaten, Polyhydroxymethacrylaten, Alkylcellulosen und Hydroxyalkylcellulosen.

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Vermischen in einem Knetter erfolgt.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man zunächst alle Komponenten vermischt und das Gemisch anschließend aufschmilzt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man zunächst das polymere Bindemittel und gegebenenfalls übliche pharmazeutische Additive aufschmilzt und anschließend den pharmazeutischen Wirkstoff zumischt.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Mischen und Aufschmelzen in der gleichen Apparatur vorgenommen wird.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man das Gemisch zu Dragees, Pellets, Tabletten oder Granulaten ausformt.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man das Granulat zu Tabletten preßt.

- Leerseite -